

524, 996

0/594996

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

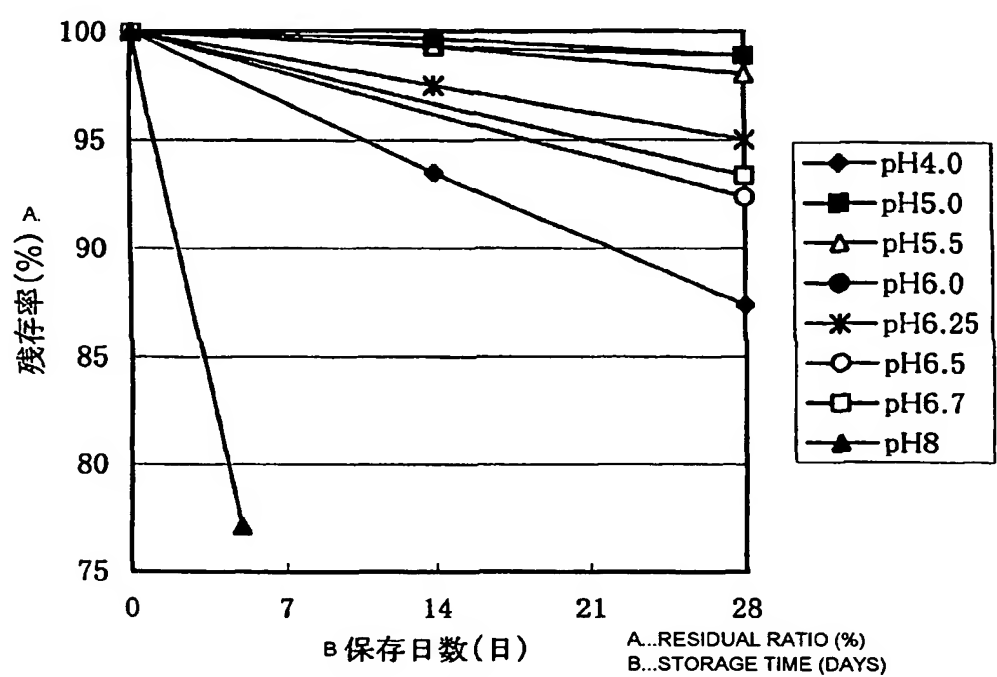
(10) 国際公開番号  
WO 2004/024164 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/5575, LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010607 (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅田 博之 (ASADA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 木村 章男 (KIMURA, Akio) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 22 日 (22.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-243955 2002 年 8 月 23 日 (23.08.2002) JP  
特願 2002-336242 2002 年 11 月 20 日 (20.11.2002) JP
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区西心斎橋 1 丁目 1 番 18 号 イナバビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO.,
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: STABLE EYE DROPS CONTAINING LATANOPROST AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ラタノプロストを有効成分とする安定な点眼液



(57) Abstract: It is intended to provide latanoprost eye drops which can be stored at room temperature and have a high safety. Namely, eye drops containing latanoprost as the active ingredient wherein latanoprost is stabilized by at least one means selected from the following means 1) and 2) so that it can be stored at room temperature: 1) means of adjusting the pH value to 5.0 to 6.25; and 2) means of adding  $\epsilon$ -aminocaproic acid.

[続葉有]

WO 2004/024164 A1



ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 本発明は、課題室温保存可能な安定性に優れたラタノプロスト点眼液を提供する。本発明による点眼剤は、ラタノプロストを有効成分とする点眼液において、下記1) および2) から選択される少なくとも一つの手段により、ラタノプロストを室温保存可能なように安定化させた点眼液である。1) pHを5.0～6.25に調整する手段2) ε-アミノカプロン酸を添加する手段

## 明 細 書

## ラタノプロストを有効成分とする安定な点眼液

## 5 技術分野

本発明は、室温保存可能なラタノプロスト点眼液を提供する。

背景技術

- ラタノプロストは、化学名イソプロピルー（Z）-7 [(1 R, 2 R, 3 R, 5 S) 3, 5-ジヒドロキシ-2-[(3 R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル] シクロペンチル] -5-ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、房水の流出を促進させることにより眼圧を下降させる（日本特許第2721414号公報）。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0.005%ラタノプロスト含有点眼液（商品名：キサラタン点眼液）が市販されている（以下、これを市販点眼液という）。この市販点眼液には、その添付文書に記載されているように、pHは6.7に設定されており、添加物として塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、リン酸二水素一ナトリウム・一水和物および無水リン酸水素二ナトリウムが含有されている。
- しかしながら上記市販点眼液は、安定性が低いため、遮光された環境で冷所保存（2～8℃）することが条件とされている。

上記市販点眼液の温度および光に対する安定性について報告された論文がある（Journal of Glaucoma, 10(5),401-405,2001）。しかし、ラタノプロストを含有する点眼液を安定化させる手段についての報告はない。

25

発明の開示

このように上記市販点眼液は保存時の取り扱いが不便であるため、室温保存可能な安定性に優れたラタノプロスト点眼液の開発が望まれていた。

- 本発明者らは、先ず上記市販点眼液のpHが6.7に設定されていることに着目し、pHがラタノプロストの安定性に及ぼす影響について鋭意研究を行った。

その結果、pHがアルカリ側に寄っても酸性になりすぎてもラタノプロストの安定性が悪くなり、pHを特定の範囲5.0～6.25に調整することによってこれが安定化され、室温保存可能なラタノプロスト点眼液が得られることを見出した。

- 5      また、添加剤にも着目し、各種添加剤がラタノプロストの安定性に及ぼす影響についても鋭意研究を行った結果、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加するとラタノプロストが安定化され、室温保存可能なラタノプロスト点眼液が得られることを見出した。

- すなわち、本発明により、ラタノプロストを有効成分とする点眼液において  
10      、下記1) および2) から選択される少なくとも一つの手段により、ラタノプロストを室温保存可能なように安定化させた点眼液が提供される。

- 1) pHを5.0～6.25に調整する手段
- 2)  $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加する手段

- 15      本発明における点眼液の有効成分であるラタノプロストの濃度は0.001～0.01% (W/V) が好ましく、特に0.005% (W/V) が好ましい。

- 本発明における点眼液の一つの特徴は、pHを5.0～6.25に調整してラタノプロストを安定化させたところにある。このpH範囲は点眼液のpHとして許容される範囲である。実施例の項の試験例で詳しく説明するが、ラタノプロスト  
20      の安定性はpHの変動によって大きな影響を受けることが分かった。

pHを5.0～6.25に調整するためにはpH調整剤を用いることができる。pH調整剤の例としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

- 25      一方、pHの調整の以外に、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加することによってもラタノプロストを安定化させることができる。 $\epsilon$ -アミノカプロン酸の濃度は、ラタノプロストの濃度にも依存するが、通常0.1～2% (W/V) で、特に好ましくは0.2～1% (W/V) である。この $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加する方法を用いると、より中性付近、即ちpH7.0付近でも安定性が保たれること  
30      も分かった。

点眼液の安定化には種々の添加物が使用されるが、後述の安定化試験の項で明らかのように、数多くの添加物の中で特に $\epsilon$ -アミノカプロン酸がラタノプロストの安定化に優れた効果を示す。

5 無論、pHを5.0～6.25に調整し、且つ $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加物として配合することもでき、それらの相加効果が期待できる。

本発明の点眼液の調製には、上記のpH調整剤および $\epsilon$ -アミノカプロン酸の他、必要に応じて緩衝剤、等張化剤、可溶化剤、防腐剤、増粘剤等の添加剤を加えることができる。

10 緩衝剤の例としてはリン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、酒石酸又はその塩、トロメタモール等を挙げることができる。

等張化剤の例としてはグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

15 可溶化剤の例としては、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等が挙げられる。

防腐剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

20 増粘剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

25 ラタノプロストを有効成分とする点眼液のpHを5.0～6.25の範囲に設定することによってラタノプロストが安定化された。これにより、室温保存可能な安定に優れたラタノプロスト点眼液を提供することができる。

また、ラタノプロスト水溶液に $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加することによってもラタノプロストが安定化された。これにより、室温保存可能な、安定性に優れたラタノプロスト点眼液を提供することができる。

### 図面の簡単な説明

図1は、ラタノプロスト点眼液を60℃で保存したときの各pHにおける残存率の経時変化を示したグラフである。

図2は、ラタノプロスト点眼液を70℃で保存したときの各pHにおける残存率の経時変化を示したグラフである。

図3は、ラタノプロストに各種添加剤を添加した試験液を50℃で保存したときの残存率の経時変化を示したグラフである。

図4は、ラタノプロストに各種添加剤を添加した試験液を80℃で保存したときの残存率の経時変化を示したグラフである。

10

### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例を示す。実施例にて調製した点眼液は、いずれも室温にて優れた安定性を示す。

#### 実施例1

15 結晶リン酸二水素ナトリウム1gを精製水約80mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpHを5.0に調整し、精製水の追加により全量を100mLとし、これを基剤とした。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが5.0であることを確認した。

#### 20 実施例2

結晶リン酸二水素ナトリウム1gを精製水約80mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpHを5.5に調整し、精製水の追加により全量を100mLとし、これを基剤とした。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。25 この溶液を室温に戻した後pHが5.5であることを確認した。

#### 実施例3

結晶リン酸二水素ナトリウム1gを精製水約80mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpHを6.0に調整し、精製水の追加により全量を

100 mLとし、これを基剤とした。ラタノプロスト5 mgに基剤100 mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.0であることを確認した。

#### 実施例4

- 5 結晶リン酸二水素ナトリウム1 gを精製水約80 mLに溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpHを6.25に調整し、精製水の追加により全量を100 mLとし、これを基剤とした。ラタノプロスト5 mgに基剤100 mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.25であることを確認した。

#### 10 実施例5

- 結晶リン酸二水素ナトリウム1 g、塩化ナトリウム0.4 g、塩化ベンザルコニウム0.02 gを精製水約80 mLに溶解し、pHを6.0に調整し、精製水の追加により全量を100 mLとし、これを基剤とした。ラタノプロスト5 mgに基剤100 mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.0であることを確認した。

次に、異なるpHにおけるラタノプロスト点眼液の安定性を調べた。

[ラタノプロストの安定性試験1]

#### <実験方法>

- 20 1) 50 mLビーカー中にラタノプロスト0.0025 gを秤取し、予め調製した各pH(4.0、5.0、5.5、6.0、6.25、6.5、6.7、8.0)のリン酸緩衝液50 mLを投入し、全体をマグネティックスターラーで攪拌した。約80℃の水浴中で約30分加温攪拌してラタノプロストを溶解させた。
- 2) ラタノプロストが溶解したことを確認し、pHを確認した。
- 25 3) ガラスアンプルに各調製液を2.5 mLずつ充填し融閉した。
- 4) これを60℃または70℃で保存した。
- 5) 保存開始後28日目まで経時的にサンプリングを行い、高速液体クロマトグラフによりラタノプロストの含量を測定し、残存率を算出した。安定性の判定は、

60℃・28日保存後の残存率95%以上、70℃・28日保存後の残存率90%以上のものを安定とした。

### ＜結果＞

60℃および70℃保存の残存率の経時変化をそれぞれ図1および図2に示す。28日保存後の残存率を表1に示す。同表から分かるように、60℃保存の場合、残存率95%以上で安定であったのはpH5.0～6.25の範囲であった。同様に70℃保存の場合も、残存率90%以上で安定であったのはpH5.0～6.25の範囲であった。

以上の結果から、ラタノプロスト点眼液のpHを5.0～6.25に設定するとラタノプロストが安定化され、室温保存が可能となることがわかった。

なお、pH6.7は上記市販点眼液のpHと同じであるが、pH6.7では70℃、28日間保存でのラタノプロストの残存率は80%未満であった。

表 1

ラタノプロストの安定性（28日間保存後の残存率（%））

	pH4.0	pH5.0	pH5.5	pH6.0	pH6.25	pH6.5	pH6.7	pH8.0
60℃	87.4	98.9	98.0	98.9	95.0	92.4	93.4	30.0*
70℃	76.7	94.9	94.6	93.1	92.0	82.7	78.1	14.1**

\*21日目の値。 \*\*12日目の値。

### 実施例6

ε-アミノカプロン酸1g、濃グリセリン1.8g、および塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約80mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加により全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。



## 実施例 7

ε-アミノカプロン酸 0.2 g、濃グリセリン 2.3 g、および塩化ベンザル  
コニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 6.7 に調整し、精製  
水の追加により全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤  
5 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロ  
ストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確  
認した。

## 実施例 8

ε-アミノカプロン酸 1 g、濃グリセリン 1.8 g、および塩化ベンザルコ  
10 ニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 6.0 に調整し、精製水の  
追加により全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 10  
0 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロスト  
を溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 6.0 であることを確認し  
た。

## 15 実施例 9

ε-アミノカプロン酸 1 g、濃グリセリン 1.8 g、および塩化ベンザルコ  
ニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 7.0 に調整し、精製水の  
追加により全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 10  
0 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロスト  
20 を溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 7.0 であることを確認し  
た。

## [ラタノプロストの安定性試験 2]

各種添加剤のラタノプロストの安定性に及ぼす影響を検討した。添加剤として  
、結晶リン酸二水素ナトリウム、ポリエチレングリコール 400 (PEG 400  
25 )、ポリエチレングリコール、トレハロース、イソプロパノール、α-シクロデキ  
ストリン、クエン酸ナトリウム、ε-アミノカプロン酸を用いた。pH の変動に  
よる影響を避けるため、緩衝能がない添加剤の処方には結晶リン酸二水素ナトリ

ウムを添加した。

### <実験方法>

- 添加剤を表 2 の濃度になるようにそれぞれ精製水約 80 mL に溶解し、pH を 7.0 に調整し、精製水の追加により全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノ
- 5 プロスト 5 mg に各基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 7.0 であることを確認した。この溶液を試験液とした。各試験液をガラスアンプルに約 2.5 mL ずつ充填し、恒温機に 50℃ および 80℃ で保存した。定められた期間後に試験液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフを用いてラタノプロ
- 10 スト含量を定量して保存前の含量に対する残存率を求めた。

表 2

	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5	処方6	処方7	処方8
ラタノプロスト	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%
15 結晶リン酸二水素ナトリウム	1%	1%	1%	1%	1%	1%	—	—
PEG400	—	1%	—	—	—	—	—	—
プロピレングリコール	—	—	1%	—	—	—	—	—
トレハロース	—	—	—	1%	—	—	—	—
イソプロパノール	—	—	—	—	1%	—	—	—
α-シクロデキストリン	—	—	—	—	—	0.11%	—	—
20 クエン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	1%	—
ε-アミノカプロン酸	—	—	—	—	—	—	—	1%
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
25 pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

q. s. : 適量

### <結果>

50℃ および 80℃ 保存の残存率の経時変化をそれぞれ図 3 および図 4 に示す

。50℃・8週間および80℃・4週間保存後の残存率を表3に示す。表3から分かるように、50℃保存の場合、ε-アミノカプロン酸を添加した処方の残存率は90%以上であり、他の添加剤に比べε-アミノカプロン酸の安定化効果が高いことが示された。また、80℃保存の場合、他の処方の残存率が30%以下であるのに比べ、ε-アミノカプロン酸を添加した処方  
5 残存率51.8%であり、50℃保存と同じくε-アミノカプロン酸の安定化効果が高いことが示された。

以上の結果から、ラタノプロストにε-アミノカプロン酸を添加するとラタノプロストが安定化され、室温保存が可能となることがわかった。

10

表 3

15

20

	添加物	50℃・8週間保存	80℃・4週間保存
処方1	結晶リン酸二水素ナトリウム	88.7%	24.0%
処方2	PEG400	88.8%	25.9%
処方3	プロピレングリコール	88.1%	26.1%
処方4	トレハロース	83.7%	26.4%
処方5	イソプロパノール	88.9%	28.9%
処方6	α-シクロデキストリン	86.6%	22.1%
処方7	クエン酸	87.1%	6.3%
処方8	ε-アミノカプロン酸	93.1%	51.8%

### 産業上の利用可能性

25 本発明により、課題室温保存可能な安定性に優れたラタノプロスト点眼液が提供される。

## 請求の範囲

1. ラタノプロストを有効成分とする点眼液において、下記1) および2) から選択される少なくとも一つの手段により、ラタノプロストを室温保存可能なように安定化させた点眼液。
  - 1) pHを5.0～6.25に調整する手段
  - 2)  $\epsilon$ -アミノカプロン酸を添加する手段
2. ラタノプロストの濃度が0.001～0.01% (W/V) である請求項1記載の点眼液。
3. ラタノプロストの濃度が0.001～0.01% (W/V) で、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸の濃度が0.1%～2% (W/V) である請求項1記載の点眼液。
4. ラタノプロストの濃度が0.005% (W/V) で、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸の濃度が1% (W/V) である請求項3記載の点眼液。

Fig. 1

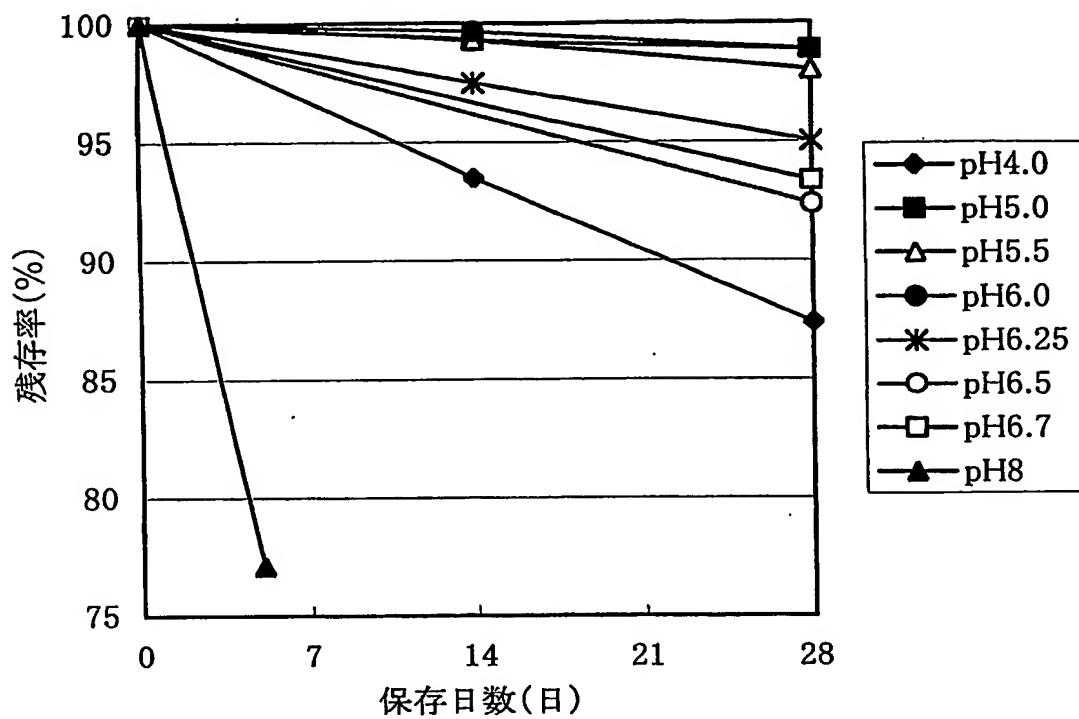


Fig. 2

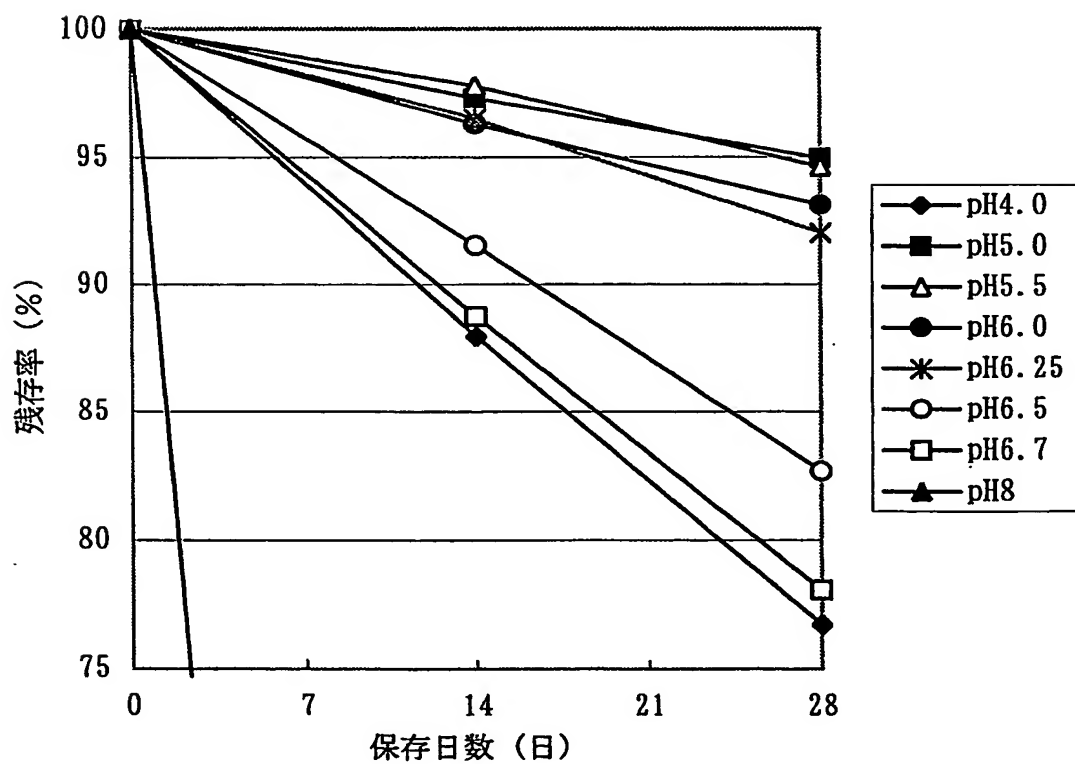


Fig. 3

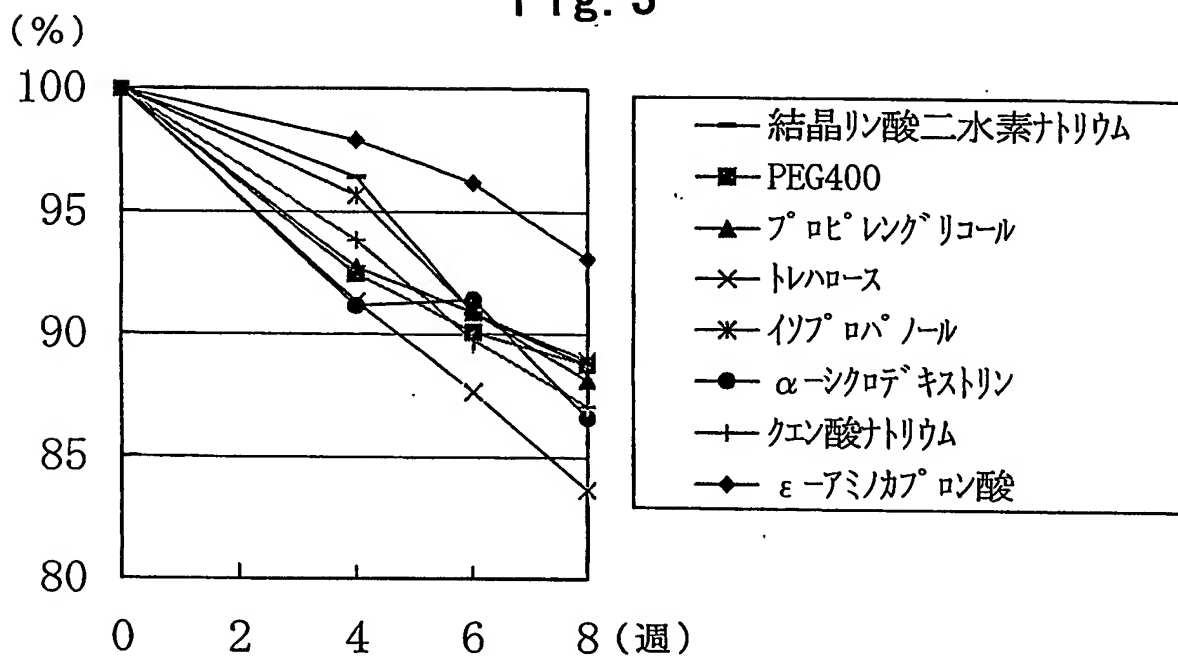
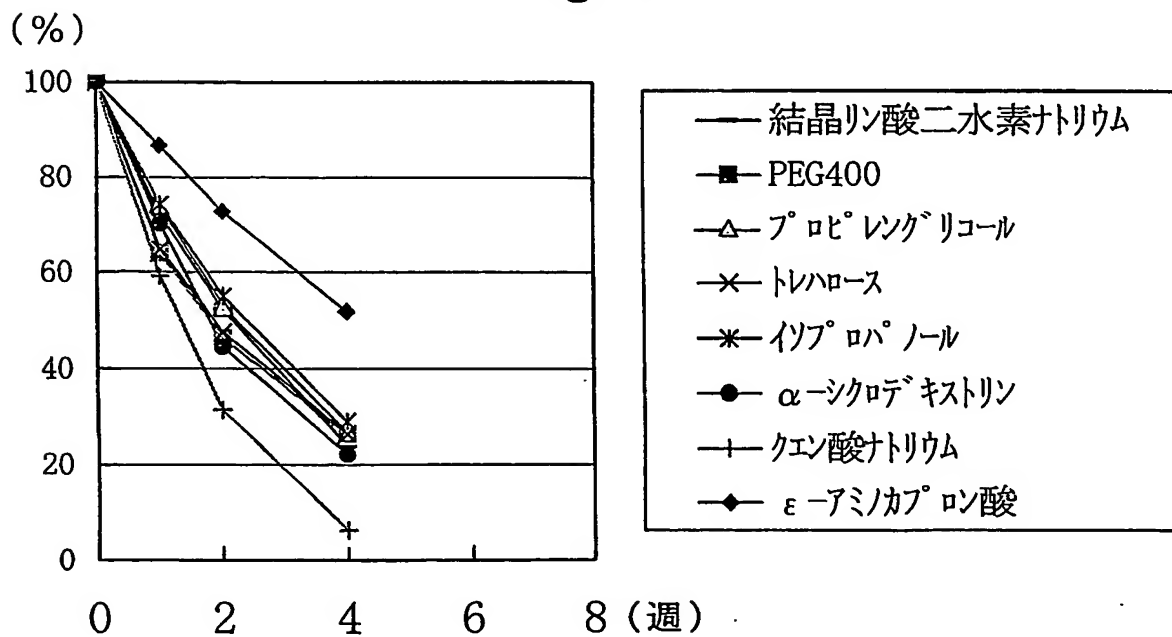


Fig. 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/10607

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/16, A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/16, A61P27/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Caplus (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6011062 A (ALCON LABORATORIES, INC.), 04 June, 2000 (04.06.00), Figs. 1 to 3; examples 1 to 2; Claims 1, 4 & AU 4649596 A & AU 700574 A & CA 2181172 A & DE 69523951 A & EP 0812198 A & WO 97/29752 A & ES 2162951 A & JP 11-500122 A & PT 812198 A & US 5631287 A	1-4
X	WO 00/03736 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.), 27 January, 2000 (27.01.00), Examples 3 to 7; Claims 1, 2, 4 & AU 4822099 A & AU 743607 B & BR 9906597 A & EP 1011728 A & JP 2002/520368 A & ZA 9907794 A	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 December, 2003 (17.12.03)

Date of mailing of the international search report  
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10607

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-161037 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 June, 2002 (04.06.02), Par. No. [0019] & EP 1321144 A & AU 8621001 A & CA 2422031 A & NO 20031138 A & WO 02/22131 A	1-4
A	JP 2001-114700 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 24 April, 2001 (24.04.01), Claim 1 (Family: none)	1-4
A	JP 2001-81048 A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 March, 2001 (27.03.01), Par. No. [0015] (Family: none)	1-4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10607

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The matter common to the inventions according to claim 1 resides in "eye drops containing latanoprost as the active ingredient wherein latanoprost is stabilized so that it can be stored at room temperature".

However, it is clear that the above eye drops involve no inventive step because of having been disclosed in a document found out in the course of the search (see, JP 11-500122A (Alcon Laboratories Inc.) 06 January, 1999 (06.01.99), Claim 1, Claim 8, Claim 12, pages 20 to 22, (examples), Figs. 1 to 3). Thus, the matter common to the inventions according to claim 1 cannot be regarded as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Parts of claims 1 to 4 (by 1) means of adjusting the pH value to 5.0 to 6.25).

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10607

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

Such being the case, claim 1 does not comply with the requirement of unity of invention.

Similarly, Claims 2 to 4 depending on claim 1 do not comply with the requirement of unity of invention.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/16, A61P27/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/16, A61P27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 6011062 A (ALCON LABORATORIES, INC.), 2000.06.04, Fig.1-3, EXAMPLE 1-2, claim 1, 4 & AU 4649596 A & AU 700574 A & CA 2181172 A & DE 69523951 A & DE 69523951 A & EP 0812198 A & WO 97/29752 A & ES 2162951 A & JP 11-500122 A & PT 812198 A & US 5631287 A	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.12.03

国際調査報告の発送日

20.01.04

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

梶原 貴子



4C

9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/03736 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.), 2000. 01. 27, EXAMPLE 3-7, claim 1, 2, 4 & AU 4822099 A & AU 743607 B & BR 9906597 A & EP 1011728 A & JP 2002/520368 A & ZA 9907794 A	1 - 4
A	JP 2002-161037 A (参天製薬株式会社), 2002. 06. 04, 【0019】 & EP 1321144 A & AU 8621001 A & CA 2422031 A & NO 20031138 A & WO 02/22131 A	1 - 4
A	JP 2001-114700 A (久光製薬株式会社), 2001. 04. 24, 【請求項 1】 (ファミリーなし)	1 - 4
A	JP 2001-81048 A (わかもと製薬株式会社), 2001. 03. 27, 【0015】 (ファミリーなし)	1 - 4

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載された発明に共通の事項は「ラタノプロストを有効成分とする点眼液において、ラタノプロストを室温保存可能なように安定化させた点眼液」である。

しかしながら、前記点眼液は調査において発見した文献 JP 11-500122 A (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド), 1999.01.06, (【請求項1】 【請求項8】 【請求項12】、第20-22頁(実施例)、第1-3図を参照)が前記文献により進歩性を有さないことは明らかであるから、請求の範囲1に記載された発明に共通の事項はPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴ではない。

それ故、請求の範囲1は単一性を満たしていない。

請求の範囲1を引用する請求項2-4も、同様に単一性を満たしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-4の一部(「1) pHを5.0~6.25に調節する手段」によるもの)

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。